



TITLE:

ホヤ胚の神経誘導と表皮感覚神経 の分化機構に関する研究(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

脇, 華菜

CITATION:

脇, 華菜. ホヤ胚の神経誘導と表皮感覚神経の分化機構に関する研究. 京都大学, 2017, 博士(理学)

ISSUE DATE:

2017-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k20209>

RIGHT:

どちらの論文もAttribution 4.0 Internationalに従い、著者、及び著作権保有者が、指定した方法で、著作権の帰属を表記すれば再配布可能。
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

京都大学	博 士 (理 学)	氏 名	脇 華 菜
論文題目	ホヤ胚の神経誘導と表皮感覚神経の分化機構に関する研究		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>脊椎動物の感覚神経は神経堤細胞に由来する。神経堤細胞は、神経板と表皮の境界領域に誘導されて生じ、神経板を形成する細胞は、原腸胚期にFGF (fibroblast growth factors)シグナルによる正の調節とBMP (Bone Morphogenetic Protein) シグナルによる負の調節を通じて、その運命が誘導される。それに対し、前口動物や頭索動物であるナメクジウオは神経堤細胞をもたず、感覚神経は表皮の一部からBMPシグナルの正の調節によって分化する。このように脊椎動物とそれ以外の動物では、感覚神経が形成される胚の領域や分化機構が大きく異なっている。このことは、祖先的な脊椎動物が神経堤細胞を獲得する時に、感覚神経系の分化機構に変化が起こったことを示唆している。</p> <p>海産無脊椎動物であるカタユレイボヤ(<i>Ciona intestinalis</i>)は脊索動物に属しており、幼生はオタマジャクシ型で尾部には背側と腹側の両方に感覚神経が存在する。ホヤ幼生の背側の感覚神経は、神経板と表皮の境界領域の細胞から生じる。神経板を生じる神経系の細胞は、32細胞期に起こる神経誘導の結果として生じる。脊椎動物の神経誘導と同様に、ホヤ胚の神経誘導においてもFGFシグナルの一種であるFgf9/16/20が正の調節を、BMPシグナルの一種であるAdmpが負の調節をおこなうことが知られている。一方、腹側の感覚神経は、前口動物や頭索動物の感覚神経と同じように、表皮の一部からBMPシグナルの正の調節によって分化する。</p> <p>ホヤの感覚神経の分化機構について研究するために、本研究ではまず神経誘導のしくみに注目した。ホヤの神経誘導では、先述のFgf9/16/20とAdmpのほかに、Gdf1/3-related (Gdf1/3-r)やEphrina.d (Efna.d)と呼ばれるシグナル分子も関与することがあきらかにされており、これらの分子が協調して動物極側の細胞の一部を神経細胞へと誘導し、誘導された細胞では<i>Otx</i>遺伝子が発現する。</p> <p>数理モデルをつかった先行研究では、この4つの分子のうち、神経細胞に差次的に作用する分子はEfna.dのみであると予測されていた。そこで、本研究ではこの予測について実験的な検証をおこなった。その結果、数理モデルの予測の通り、神経誘導の結果生じる特異的な<i>Otx</i>の発現パターンの形成にはEfna.dが差次的に作用することで十分であり、Fgf9/16/20、Admp、Gdf1/3-rは差次的に作用することは必要でないことを示した。</p> <p>次に、この神経誘導によって生じた細胞群から発生するホヤ幼生尾部背側の感覚神経、およびそれとは独立に発生する腹側の感覚神経分化に関わる遺伝子調節回路を解析した。腹側の感覚神経の分化では、BMPシグナルの誘導により発現する転写因子をコードする<i>Tbx2/3</i>遺伝子を活性化し、その下流でやはり転写因子をコードする<i>Msx</i>遺伝子が活性化されていることを明らかにした。背側では<i>Msx</i>は異なるメカニズムで発現することがすでに知られていたが、<i>Msx</i>の下流の系譜の遺伝子回路を調べたところ、どちらの系譜でも共通に転写因子をコードする<i>Ascl.b</i>と<i>Tox</i>が発現し、さらにその下流で末梢神経分化マーカーである<i>Delta.b</i>、<i>Pou4</i>、<i>Celf3.a</i>が発現していた。</p> <p>このように、ホヤ幼生の背側の感覚神経は、脊椎動物のように神経板の境界領域の細胞群から発生し、ホヤ幼生の腹側の感覚神経は、前口動物や頭索動物のようにBMPシグナルによる誘導により表皮の一部から発生する。このことは、ホヤ幼生の感覚神経は「脊椎動物型」と「前口動物・頭索動物型」の両方の感覚神経分化機構を持つことを強く示唆している。一方で、<i>Msx</i>より下流の分化経路は共通であったことは、この<i>Msx</i>とその下流の遺伝子回路のコオプシオンによって、ホヤと脊椎動物の共通祖先において、「前口動物・頭索</p>			

(続紙 2)

動物型」の感覚神経分化機構が改変され、新たに現存の「脊椎動物型」の感覚神経分化機構を獲得したと考えることが妥当である。

(論文審査の結果の要旨)

脊椎動物では、原腸胚期以降に神経系の誘導が起こり、神経板が形成される。この後、神経板の境界領域の一部からは神経堤細胞が生じ、そこから末梢神経系を含む多様な細胞が分化する。この神経誘導機構と神経堤細胞は脊椎動物の発生を特徴づけるものである。そのため、これらの特徴は脊椎動物の進化の過程で獲得されたと考えられてきたが、具体的にどのような分子レベルの変化によって獲得されたのかはほとんど明らかになっていない。

脊椎動物の姉妹群にあたる被囊動物(尾索動物)や、同じ脊索動物門に属するがより早くに分岐した頭索動物では、脊椎動物で神経誘導をおこなうオーガナイザーに相当する細胞群は存在しないものの、脊椎動物とよく似た機構で神経系が誘導されることが明らかにされつつある。また、被囊動物には神経堤様の細胞が原始的な形で存在する可能性も指摘されてきた。

申請者は、被囊動物の一種であるカタユウレイボヤ胚の神経誘導の分子機構を解析した。カタユウレイボヤの神経誘導では、脊椎動物における神経誘導と同様に、BMPシグナリングの阻害と、FGFシグナリングによる正の調節の両方が必要である。加えて、カタユウレイボヤ胚ではEphrinシグナリングがFGFシグナリングを抑制し、神経誘導を負に調節していることが明らかとなっている。これらのシグナリングの組み合わせによって、外胚葉細胞は、神経または表皮の発生運命へと特殊化される。申請者の共同研究者は数理モデルを利用して、これら複数の分子が関与するシグナリングの作用機序を明らかにした。数理モデルからは、Ephrinシグナリングが細胞膜結合型であるという特徴を利用して、外胚葉細胞群の中に周縁部の細胞とその内側の細胞という違いを作り出し、それが予定神経細胞および予定表皮細胞の違いを作り出している、という予想が得られた。申請者はこの数理モデルの結果を実験的に確かめた。脊椎動物の神経誘導においてEphrinが働くかどうかはわかっていないため、この機構が進化的に保存された機構であるかどうかは現時点では不明であるが、被囊動物と脊椎動物の最後の共通祖先がどのようにして神経誘導をおこなっていたかを知るための重要な知見を提供したものと評価できる。

次に、申請者は神経板の境界領域に注目した。カタユウレイボヤの神経板の側方の境界領域からは表皮感覚神経が分化する。脊椎動物では体幹部の感覚神経はもっぱら神経板境界の神経堤細胞から分化するが、カタユウレイボヤでは神経板境界領域に加えて、予定表皮領域の中からも表皮感覚神経が分化する。申請者は、カタユウレイボヤの二つの表皮感覚神経の分化の遺伝子回路を丁寧に解き明かし、*Msx*と呼ばれる転写因子をコードする遺伝子より下流の遺伝子回路は二つの表皮感覚神経の分化において共通であり、一方で、*Msx*より上流の遺伝子回路は互いに異なっていることを示した。被囊動物よりも前に分岐した頭索動物や、環形動物を含む前口動物の感覚神経の分化機構と比較して、頭索動物との分岐の後、被囊動物と脊椎動物の系統では、祖先的動物で利用されていた*Msx*より下流の遺伝子回路が、神経板境界領域で再利用されるようになり、そこから感覚神経が分化するようになったという説を提唱した。このことは感覚神経の進化という視点だけではなく、神経堤細胞が進化的にどのように生じてきたのかを明らかにする重要な知見であると評価できる。

よって、本論文は博士(理学)の学位論文として価値あるものと認める。また、平成29年1月11日に論文内容とそれに関連した口頭試問をおこなった結果、合格と認めた。

要旨公表可能日： 年 月 日以降